UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1952-1953

N° 223

Les isotopes radio-actifs en ophtalmologie

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le jeudi 30 Juillet 1953

PAR

Michel, Pierre, Hippolyte, Henri DEBOS

Elève de l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine et des Troupes Coloniales

Diplômé de Médecine et de Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports

Diplômé de Médecine Aéronautique

Né le 29 Juin 1928 à NOGENT LE-ROTROU (Eure-et-Loir)

Examinateurs de la Thèse

MM BEAUVIEUX, Professeur. . . . . Président

MAYER, Professeur . . . . . } Juges

BLANQUET, agrégé. . . . . } Juges

STOLL, Chargé de fonction d'agrégé . . . . } Juges

BORDEAUX

Imprimerie du Nontronnais

J. BARBEZIEUX, Sr

6, rue Sainte Eugénie

1953

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1952-1953

N° 223

Les isotopes radio-actifs en ophtalmologie

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le jeudi 30 Juillet 1953

PAR

Michel, Pierre, Hippolyte, Henri DEBOS

Elève de l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine et des Troupes Coloniales

Diplômé de Médecine et de Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports

Diplôm de Médecine Aéronautique

Né le 29 Juin 1928 à NOGENT-LE-ROTROU (Eure-et-Loir)

Examinateurs de la Thèse

MM. BEAUVIEUX, Professeur.....Président

MAYER, Professeur.....

BLANQUET, agrégé..... } Juges

STOLL, Chargé de fonction d'agrégé.....

BORDEAUX

Imprimerie du Nontronnais

J. BARBEZIEUX, Sr

6, rue Sainte-Eugénie

1953

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE
DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR** : M. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, MACHÉBŒUF, CRUCHET

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	CREYX BROUSTET	Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX
Clinique chirurgicale	PAPIN MASSÉ	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE	Clinique des maladies infectieuses	AUBERTIN
Clinique gynécologique	MAGENDIE	Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY	Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Anatomie	DUFOUR	Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Anatomie générale et histologie	MAYER	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD	Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE	Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Electroradiologie et Clinique d'électricité médicale	REBOUL		
Chimie	MESNARD		
Matière médicale	GOLSE	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Pharmacie	VITTE	Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Physiologie	FABRE	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN	Botanique et cryptogamie	GIRARD
Zoologie et parasitologie	SIGALAS	Thérapeutique	N...
Pathologie générale et expérimentale	SARIC		

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales), BLANQUET (Physique pharmaceutique)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL	Pharmacie (1re section)	R. GOLSE
Physiologie	Mlle ROUGIER	Pharmacie (2e section)	MASQUELIER
Bactériologie	MOUSTARDIER		QUILICHINI
Anatomie pathologique	LEBLER	Pharmacie (3e section)	CAZAUX
Anatomie	[illegible]	Biochimie médicale	NEUZIL
		Pathologie expérimentale	FAURE

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Médecine générale	DUBARRY F.-J. TRAISSAC BERGOUIGNAN LENG-LEVY LAVIGNOLLE MORETTI	Obstétrique	CHASTRUSSE FAUGÈRE
		Ophtalmologie	BESSIÈRE
		Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
		Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
		Pédiatrie et puériculture	VERGER
Chirurgie générale	LAUMONIER CHAVANNAZ VILLAR TINGAUD DEPAULIS	Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE
		Electro-radiologie	LACHAPÈLE
		Odonto-stomatologie	BENOIT
		Urologie	LANGE

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

AGRÉGÉ LIBRE :

M. MAHON (Obstétrique)

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER		
Accouchements	CHASTRUSSE		
Puériculture	VERGER	Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE
Législation pharmaceutique	PERY POPLAWSKI COUSTOU	Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE BABIN
Anatomie	CABANIE	Chimie analytique	LAUMONIER
Cryptogamie	LAUBIE	Pathologie chirurgicale	VILLAR
Obstétricie sociale	MAHON	Zoologie pharmaceutique	BAILENGER

Le Secrétaire Principal de la Faculté : ROUGERIE

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MON PERE, A MA MERE

Parents modèles, à qui je dois tout, je leur dédie ce modeste travail en témoignage de mon affection et de ma gratitude.

A MA FIANCEE

Modeste hommage de mon immense amour.

A MES SŒURS ET BEAUX-FRERES

A Monsieur le Docteur BLANCHON

Que son sens du devoir, sa conscience professionnelle et sa compétence me servent d'exemple.

A Monsieur le Professeur Agrégé A.-P. LACHAPELE,

Electro-Radiologiste des Hôpitaux,
Directeur du Centre anticancéreux de Bordeaux et du Sud-Ouest,
Membre de la Commission du Cancer
(Conseil permanent de l'Hygiène sociale),
Chevalier de la Légion d'honneur,
Médaille militaire,
Croix de Guerre,
Officier d'Académie.

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A MES CAMARADES DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE

A Monsieur le Medecin Général de 2e classe GALIACY,

Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé

de la Marine et des Troupes coloniales,

Commandeur de la Légion d'honneur,

Croix de Guerre,

Médaille de la Résistance,

Officier d'Académie.

A Monsieur le Médecin en Chef de 1re Classe SIMON,

Sous-Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé

de la Marine et des Troupes coloniales,

Médecin des Hôpitaux de la Marine,

Officier d'Académie,

Médaille d'argent de l'Education physique.

A NOS PROFESSEURS DE L'ECOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTE DE LA MARINE
ET DES TROUPES COLONIALES

A NOS MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE
ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A NOTRE JURY

MONSIEUR LE DOCTEUR STOLL,

Maître de conférence agrégé d'Histologie et d'Embryologie.

MONSIEUR LE PROFESSEUR BLANQUET,

Professeur sans chaire de Physique pharmaceutique,

Docteur ès Sciences.

Qui nous a inspiré cette thèse; recpectueuse gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR MAYER,

Chargé des fonctions de Maître de conférences.

Agrégé d'Histologie et d'Embryologie,

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BEAUVIEUX,

Professeur de Clinique ophtalmologique,

Ophtalmologiste des Hôpitaux,

Chevalier de la Légion d'honneur,

Officier de l'Instruction publique.

Qui a bien voulu nous faire l'honneur de présider cette thèse, hommage de notre profond respect.

Les isotopes radio-actifs en ophtalmologie

INTRODUCTION

Nul n'ignore à l'heure actuelle le rôle tenu en thérapeutique et, surtout, en biologie, par les isotopes radioactifs.

On se souvient de l'enthousiasme mondial que leur découverte souleva et des magnifiques espérances que les thérapeutes mirent dans ces corps, qui, doués d'un métabolisme strictement superposable à celui des substances de même type, mais non émettrices de rayonnement, se trouvent utilisés par les tissus et les organes de l'individu vivant; administrés à doses physiologiques, ils sont repérables grâce aux radiations qu'ils émettent (traceurs). C'est ainsi que l'iode 131 radioactif (I^{*131}) (1) est soumis absolument au même métabolisme que l'iode normal; il est donc concentré au niveau de la thyroïde, et il s'inclut dans la molécule de thyroxine ou de ses précurseurs; de là son utilisation pour de nombreuses recherches ayant trait à la physiologie thyroïdienne et, en thérapeutique, pour le traitement d'affections thyroïdiennes variées. L'Or^{*198} possède une affinité certaine pour le système réticulo-endothélial, de là son utilisation dans le traitement des réticulopathies. Le P^{*32} est un élément pratiquement intracellulaire, il servira à marquer les molécules nucléo-protéidiques. Il est aussi assez utilisé en thérapeutique (leucémies, maladie de Vaquez...). Le NA^{*24} est, au contraire, pratiquement extracellulaire, et on l'a employé pour résoudre certains problèmes de perméabilité membranaires; sa courte période n'engage guère les thérapeutes à s'en servir.

Comme on le voit, les différentes disciplines se sont emparées de ce moyen d'investigation et même de traitement, pour le mettre au service de leurs malades.

Que pouvait-on espérer des isotopes radioactifs en ophtalmologie, quel est leur emploi pratique, et quelles applications peut-on envisager en clinique ? Tel est le but de notre travail.

Après un rapide aperçu où nous traiterons essentiellement de la vascularisation, nous rappellerons des notions élémentaires de physique indispensables; nous aborderons ensuite les études déjà faites donnant une idée des possibilités que nous offre la méthode : la connaissance des métabolismes oculaires, les essais thérapeutiques entrepris, qui, malheureusement, ne laissent guère d'espoir pour la mise sur pied d'un traitement simple et efficace des affections oculaires; nous terminerons enfin par l'examen des résultats de notre expérimentation personnelle.

RAPPEL ANATOMIQUE

I. — Vascularisation du tractus uvéal.

D'après Leber, le système circulatoire de l'œil est formé de deux territoires presque complètement indépendants.

— L'un de ces territoires comprend : la rétine et la terminaison du nerf optique.

— L'autre comprend les deux autres membranes de l'œil, le tractus uvéal et la sclérotique.

1) **Les artères :** on en distingue trois groupes, et elles portent le nom d'artères ciliaires.

a) Artères ciliaires courtes postérieures : elles naissent directement de l'artère ophtalmique (elles se ramifient derrière le globe en un très grand nombre, on en distingue une vingtaine); traversent la sclérotique, en lui abandonnant de fins rameaux. Dans leur trajet intrascléral, ces artères forment un anneau complet autour du nerf optique, c'est l'anneau « vasculaire scléral de Zinn ». Les artères ciliaires courtes postérieures ont leur terminaison au niveau de la chroroïde.

b) Artères ciliaires longues postérieures : leur origine est la même que pour les précédentes. Elles sont au nombre de deux. Leur trajet intra-scléral est extrêmement oblique. Elles atteignent la surface de la choroïde, qu'elles longent, sans s'y ramifier jusqu'aux muscles ciliaires.

(1) Ce signe *, suivant un symbole, signifie que l'élément est radioactif.

c) Artères ciliaires antérieures : ce sont les rameaux des artères des quatre muscles droits, dont elles suivent les tendons pour pénétrer dans la sclérotique (elles sont en général au nombre de deux par muscle), elles se terminent dans la sclérotique au niveau du bord de la cornée.

De ces trois groupes d'artères, le premier est destiné à la choroïde, les deux autres au corps ciliaire et à l'iris.

On peut schématiser les régions qu'elles irriguent de la façon suivante :

— ciliaires courtes postérieures : stroma choroïdien ;

— ciliaires longues postérieures
— ciliaires antérieures
} muscles ciliaires, région de l'orbiculus ciliaris, bord antérieur de la choroïde.

— artères ciliaires antérieures forment : cercle artériel du muscle ciliaire ;

— artères ciliaires longues postérieures
— artères ciliaires antérieures
} grand cercle artériel de l'iris.

— les artères des procès ciliaires naissent du grand cercle artériel de l'iris.

2) **Les veines.**

Leur disposition est très différente de celle des artères. Alors que le tractus uvéal comprend deux territoires artériels d'importance à peu près égale, ses territoires veineux sont d'importance très inégale.

On en distingue deux :

— Les veines ciliaires antérieures, qui reçoivent une partie des vaisseaux du muscle ciliaire.

— Les veines vorticineuses qui reçoivent le sang de presque tout le reste du tractus uvéal.

a) Les veines des procès ciliaires gagnent le réseau vorticineux.

Celles de l'iris ont une disposition rayonnée, s'anastomosent aux précédentes et gagnent les veines vorticineuses.

Les veines du muscle ciliaire se dirigent après avoir pris contact avec le canal de Schlemm, vers les veines ciliaires antérieures.

b) Les veines vorticineuses : sont au nombre de quatre. Elles traversent la sclérotique en arrière de l'équateur en quatre points symétriques. Les deux supérieures vont se jeter dans la veine ophtalmique supérieure, les deux inférieures dans la veine ophtalmique inférieure.

II) **Vascularisation de la conjonctive.**

1) **Les artères.**

La plus grande partie des rameaux artériels qui se distribuent à la conjonctive provient de l'« arc externe du tarse ».

On distingue essentiellement deux régions vasculaires :

— L'une autour de l'orifice palpébral, artérialisée par des rameaux des branches postérieures perforantes de l'arcade marginale ou arc interne du tarse.

— L'autre, située autour du bord de la cornée et nourrie par des rameaux artériels provenant des artères ciliaires antérieures (branches des musculaires).

a) Branches provenant de l'arc externe du tarse. Elles fournissent :

— Des rameaux récurents pour la conjonctive tarsienne.

— Des rameaux directs pour le cul-de-sac où ils se réfléchissent pour venir sous le nom d'artères conjonctivales postérieures, s'épuiser dans la conjonctive bulbaire.

Ces rameaux primitivement situés dans la couche fibreuse du derme de la conjonctive se résolvent en un réseau capillaire superficiel de plus en plus fin au fur et à mesure que l'on se rapproche du cul-de-sac et à plus forte raison sur le globe lui-même où elles sont pratiquement invisibles (ce n'est que dans les cas de forte hyperémie — conjonctivite — qu'on les voit apparaître dans cette dernière région.

Notons un point capital pour expliquer certains résultats de notre expérimentation : ces artères conjonctivales postérieures vont à trois ou quatre millimètres de la cornée s'anastomoser avec des rameaux provenant des artères ciliaires postérieures (grd. cercle art. de l'iris). Ce qui pourrait expliquer que nous avons retrouvé au niveau du complexe postérieur (formé par l'ensemble sclérotique-choroïde-rétine) des éléments radio-actifs instillés en collyre dans les culs-de-sac conjonctivo-lacrymaux.

b) Branches provenant de l'arc interne du tarse. Elles forment un riche réseau tout autour de l'orifice palpébral, qui fait paraître constamment cette région plus rouge que les autres régions de la conjonctive.

c) Branches ciliaires antérieures. Elles irriguent la conjonctive bulbaire voisine du bord de la cornée. Leur trajet profond les rend difficiles à voir ; elles semblent finir brusquement au niveau du cercle irido-cornéen par suite de leur réflexion en arrière vers le grand cercle artériel de l'iris qu'elles concourent à former. C'est au niveau de ce point de réflexion qu'il s'en détache les artères conjonctivales antérieures. Ces dernières, s'anastomosant entre elles, forment des arcades parallèles au bord de la cornée ; de ces arcades se détachent régulièrement et à angle droit de très fins rameaux qui se portent les uns vers celle-ci, les autres vers les artères conjonctivales postérieures.

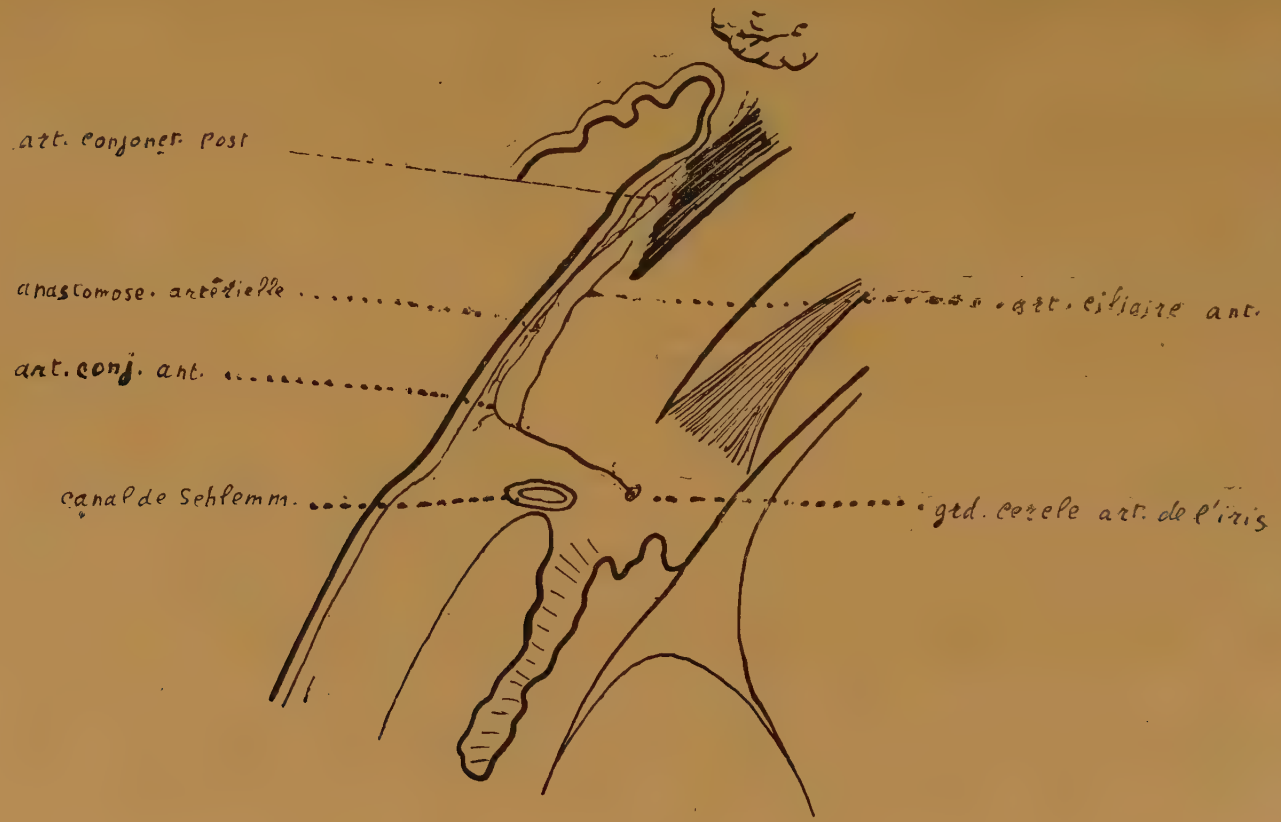
La remarque que nous avons faite précédemment relative à l'anastomose des artères conjonctivales postérieures avec les

ciliaires antérieures s'applique aussi ici pour les artères conjonctivales antérieures et les artères ciliaires antérieures.

2) **Les veines.**

Le réseau veineux est très simple, notons qu'il existe en général deux veines par artère et que leurs trajets sont superposables à ceux des artères.

On distinguera les veines de la conjonctive palpébrale, les veines du cul-de-sac, et celles de la majeure partie de la conjonctive oculaire qui iront se jeter dans les veines palpébrales, celles de la conjonctive oculaire (correspondantes à la région irriguée par les artères ciliaires) qui iront se jeter dans la veine ophtalmique par l'intermédiaire des veines des muscles droits.



Circulation de la conjonctive bulbaire (schematique)

CHAPITRE PREMIER.

QUELQUES DEFINITIONS

Sans revenir sur les données classiques relatives à la structure de l'atome, il est nécessaire de préciser les points suivants :

1) La masse atomique est représentée par le nombre total de particules rentrant dans la composition du noyau. Elle est égale à la somme des nombres de protons et du nombre de neutrons; on a l'habitude de faire figurer le nombre représentant la masse atomique en haut et à droite du symbole de l'atome. Ainsi, Li^7 signifie que la masse atomique du lithium est de 7; par conséquent qu'il y a 7 particules dans son noyau.

2) Le numéro atomique représente le nombre de particules élémentaires chargées positivement : protons, qui se trouvent dans le noyau. Ou, ce qui revient au même, le nombre délectrons périphériques qui gravitent autour de ce même noyau. Ce numéro atomique représente aussi le numéro de la case que l'élément occupe dans la classification périodique.

On place ce nombre en bas et à droite du symbole de l'atome. Ainsi, Li_3 signifie que le lithium se trouve dans la troisième case de la classification périodique. Il possède donc trois électrons périphériques ou trois protons dans son noyau.

Le nombre de neutrons d'un élément quelconque est obtenu en soustrayant le chiffre supérieur du chiffre inférieur, exemple ; le lithium possède $7-3=4$ neutrons.

3) On appelle isotope deux éléments qui possèdent le même numéro, atomique, donc le même nombre d'électrons périphériques, qui se trouvent dans la même case de la classification, mais qui diffèrent par leur masse atomique.

Ainsi on connaît de nombreux isotopes, d'éléments simples, le Cl^{35}_{17} et le Cl^{37}_{17} par exemple. Leur proportion est telle que la masse atomique résultante est : Cl = 35,5.

On peut encore citer l'isotopie très simple de l'hydrogène élément normal : H^1_1; D^2_1 Deutérium qui possède un neutron supplémentaire; le Tritium H^3_1 deux neutrons supplémentaires.

Ces isotopes peuvent être séparés en deux grandes catégories :

a) Les isotopes stables, dont la séparation d'avec l'élément que l'on trouve dans la nature est très laborieuse et ne peut généralement se faire qu'au spectrographe de masse.

b) Les isotopes radioactifs qui sont susceptibles de se désintégrer, en émettant à l'extérieur un rayonnement complexe caractéristique qui permet de les détecter et de suivre leur cheminement avec facilité.

4) On appelle période le temps au bout duquel la moitié de la masse en expérience a disparu sous forme de radiations.

Les isotopes radioactifs sont essentiellement obtenus à l'heure actuelle par transmutation d'un atome servant de cible au moyen de neutrons lents ou plus rarement de particules chargées, douées de grande énergie cynétique (Deutons, protons, particules alpha). C'est ainsi qu'en bombardant une cible de Tellure au moyen de neutrons lents on obtient facilement : I^{131}_{53} (élément normal : I^{127}_{53}) qui se désintègre en émettant un rayonnement complexe : béta + gamma.

Ces transmutations n'ont pu être produites avec un bon rendement que lors de l'apparition récente des piles atomiques

qui permettent de disposer d'un flux de neutrons lents importants, obtenus de la manière suivante :

Une ou plusieurs particules incidentes qui sont des neutrons sont ralenties et viennent frapper une cible d'uranium$^{235}_{92}$ (isotope de l'uranium$^{238}_{92}$ qui est l'élément normal).

Cet uranium$^{235}_{92}$ possède la remarquable propriété d'être un élément fiscible, c'est-à-dire que sous l'impact du neutron, il est capable d'exploser littéralement en plusieurs fragments, éléments légers radioactifs qui se désintègrent en fournissant chacun plusieurs neutrons, ces derniers vont à leur tour transmuter d'autres atomes d'uranium et la réaction ainsi amorcée continue indéfiniment, c'est le type de la réaction dite en « chaîne ». Les éléments à transmuter sont donc simplement placés dans la pile et soumis au flux de neutrons.

5) Réactions nucléaires : les réactions nucléaires peuvent s'écrire très simplement en considérant qu'il y a conservation de la masse d'une part, et de la charge d'autre part, donc la somme des chiffres supérieurs est égale de chaque côté de l'équation, il en est de même pour la somme des chiffres inférieurs :

$$Be^{9}_{4} + \alpha^{4}_{2} = n^{1}_{0} + C^{12}_{6} \quad (\alpha = \text{particule alpha})$$

ou plus simplement encore on peut écrire :

$$Be^{9}_{4}\ (\alpha,n)\ C^{12}_{6}$$

la première particule est la particule incidente, la seconde est la particule émise. Il existe d'innombrables types de réactions nucléaires :

α,n ; α,2n ;

α,p ; n,nn,γ ; etc.

De notre point de vue, la détection des isotopes radioactifs est capitale. Elle se fait actuellement au compteur de Geiger solidaire d'une échelle de comptage. La fenêtre du compteur doit être choisie d'une épaisseur en rapport avec la qualité du rayonnement émis par l'isotope considéré (très fine en micas

si l'on a à faire à des rayons béta, fenêtre plus épaisse si l'on doit compter des rayons gamma).

Pratiquement, les isotopes actuellement connus n'émettent que des bêta et des gamma. Le rendement du compteur de Geiger est mauvais pour les gamma et on s'oriente de plus en plus actuellement vers le comptage des particules par une méthode toute différente : méthode de scintillation.

GENERALITES SUR L'UTILISATION DES RADIO-ISOTOPES EN BIOLOGIE

Depuis que l'on sait les produire en quantité pondérale au moyen des piles atomiques, les radio-isotopes ont été utilisés à un double point de vue :

— physiologique et physiopathologique d'une part,

— thérapeutique d'autre part.

C'est ce double aspect de la question que nous allons examiner d'un point de vue très général, réservant au chapitre suivant les applications purement ophtalmologiques.

I) En physiologie et physiopathologie.

Les isotopes constituent un outil de premier ordre, car ils sont l'objet du même métabolisme que l'élément normal (ils ont les mêmes propriétés chimiques) mais peuvent être détectés à chaque instant par le « signal » qu'ils émettent à l'extérieur : radioactivité bêta ou gamma. De là, l'appellation de « Traceurs », « espions » qu'ils reçoivent très souvent, par exemple : une faible quantité d'I^{*131} injecté à un animal va suivre le même cycle que l'iode normal, être stocké par la glande thyroïde, inclus dans des combinaisons protéidiques iodées, puis va en définitive donner naissance à la Thyroxine qui sera donc marquée sur son atome d'iode (elle en possède 4).

On pourrait citer un grand nombre de cas semblables puisqu'on sait fabriquer les isotopes radioactifs de la plupart des éléments de la classification périodique.

Dans un autre ordre d'idée pour l'étude des métabolismes, un grand progrès a été accompli au moyen de ces substances, car on peut étudier l'aspect dynamique de ces problèmes; en effet, après l'injection ou l'ingestion par un organisme vivant d'une substance quelconque (reprenons l'exemple de l'iode), il est impossible de suivre le sort de cet iode; en effet, il va se mélanger très vite à l'iode plasmatique et être indiscernable de celui-ci.

Au contraire, la substance marquée est détectable et même dosable à un moment quelconque de son transit.

Donc, d'un point de vue très général, ce sont les métabolismes intermédiaires d'étude très délicate autrefois qui peuvent être abordés, ainsi que tous les problèmes de vitesse de pénétration.

On peut dire sans exagérer que les isotopes contribuent de façon très importante à l'édification de la chimie biologique et de la physiologie « dynamique ». Dans l'étude de la matière vivante en perpétuel remaniement, c'est, à notre avis, un point fondamental.

Bien sûr, les méthodes de détection des isotopes doivent être aussi fines que possible; il en existe on le sait deux principales :

— le compteur de Geiger,

— l'autoradiographie.

1) Le compteur de Geiger donne des indications globales précises si l'on s'astreint cependant à prendre certaines précautions élémentaires; en effet, la coupelle où est placé l'échantillon radioactif doit toujours occuper la même position géométrique vis-à-vis du compteur et on doit éviter l'influence des causes extérieures sur le compteur; on s'affranchit de ces dernières au moyen d'un château de plomb dans lequel est placé le tube; enfin, l'autoabsorption dans l'échantillon lui-même doit

être évitée lorsqu'on s'adresse à des radio-isotopes qui émettent un rayonnement bêta pur, ou qui possèdent dans leur rayonnement une forte proportion de bêta.

2) L'autoradiographie encore appelée historadiographie, consiste à pratiquer une coupe histologique du tissu en expérience (l'animal ayant été préalablement injecté par un radio-isotope) et à placer cette coupe au contact d'une plaque photographique sensible à grain très fin.

Les régions où l'isotope a pénétré ou s'est concentré vont impressionner la plaque et vont permettre de repérer sa localisation.

On peut par ailleurs contre-colorer par les méthodes classiques la coupe elle-même et superposer la photographie à la coupe d'origine. Cette technique est extrêmement fine et permet les localisations à l'échelle cellulaire; elle a d'ailleurs été utilisée bien avant la découverte des radio-éléments, puisqu'il y a plus de vingt ans Lacassagne réalisa la première autoradiographie pour étudier le métabolisme du Polonium.

Ces dernières années, la technique dans les plaques radiographiques a fait des progrès considérables relativement au grain des plaques. Evidemment, on a intérêt à utiliser le grain le plus fin possible pour améliorer la définition. Malheureusement, la méthode ne s'applique pas à tous les radio-isotopes de façon égale, car les résultats obtenus dépendent de la composition du rayonnement qu'ils émettent.

Ce sont les émetteurs de rayonnement bêta purs ou de rayonnement complexe contenant une forte proportion de bêta qui conviennent le mieux.

On a essayé de tirer des historadiographies des estimations quantitatives en mesurant au microphotomètre l'intensité du noircissement de la plaque : méthode densitométrique (détermination de la densité optique) mais les dosages ainsi effectués comportent d'assez nombreuses causes d'erreur.

En somme, la détection au compteur de Geiger et l'historadiographie sont des procédés complémentaires et l'on doit toujours s'efforcer de recourir aux deux procédés simultanément.

Enfin, certaines considérations doivent guider l'expérimentateur pour le choix de l'élément radioactif.

1) Sa période : elle ne doit pas être trop courte pour permettre une expérimentation correcte, ne pas être trop longue pour éviter à l'organisme vivant une irradiation trop prolongée.

2) Le métabolisme dont il est l'objet : c'est ainsi que le Na^{24} sera réservé aux métabolismes extra-cellulaires, le P^{32} plus spécialement aux problèmes intra-cellulaires; dans un autre ordre d'idées, l'I aux questions thyroïdiennes, l'Au^{198} au système réticulo-endothélial, etc.

Comme nous le verrons dans le cas particulier de l'ophtalmologie, des radio-isotopes variés ont été utilisés assez largement ces dernières années pour résoudre des problèmes de physiologie pure (perméabilité des membranes, vitesse de pénétration dans l'œil, etc.) ou des problèmes de physiopathologie, le même protocole expérimental étant appliqué à l'œil pathologique.

II) **En thérapeutique.**

Nous ne dirons que peu de choses car en ophtalmologie les radio-éléments n'ont pas fait l'objet de travaux poussés.

Cependant, signalons que le point de vue auquel on se place est tout différent; ce ne sont plus de toutes petites doses de radio-élément que l'on administre, mais des doses beaucoup plus importantes.

Les radiations ne sont plus destinées à la détection simple mais servent d'agent thérapeutique.

Le cas le plus remarquable est celui de l'I^{131} qui a la propriété de se concentrer au niveau de la thyroïde et de réaliser une irradiation massive et sélective gamma de cet organe. (Thérapeutique des néoplasmes thyroïdiens). Le P^{*32}, bien qu'émetteur bêta pur, est assez largement utilisé dans le traitement des leucémies, pour lesquelles il donne des résultats identiques aux rayons X, ou des maladies de Vaquez pour lesquelles les résultats obtenus sont nettement supérieurs à ceux des rayons X.

L'Au^{*198} a été aussi assez largement utilisé avec des indications diverses.

Le Br^{*82} de période courte pour les tumeurs de la vessie, le Cobalt remplace avantageusement le Radium (applications en fils et aiguilles), etc.

CHAPITRE II.

UTILISATION EN OPHTALMOLOGIE DES ISOTOPES RADIOACTIFS

I) Rappel des travaux faits en ce qui concerne les études des métabolismes oculaires.

Depuis une dizaine d'années, les éléments radioactifs ont été utilisés pour l'étude des différents métabolismes de l'œil; ces études ont eu pour caractère essentiel :

— Soit l'étude des échanges physiologiques entre le sang circulant et l'œil normal,

— Soit le passage plus ou moins vite ou la localisation élective d'un élément du sang circulant dans un territoire pathologique de l'œil.

A la base de ces recherches, sont : Kinsey et coll. (1942-44); Palm (1946-48); Wilde, Scholz et Cowie (47-48); Wang (48); Duke Elder, Davson et coll. (48-49); Barany et Kinsey (49); Fredenwald (49); Kinsey (50); Duke Elder et Gold Smith (51); Maurice (51); Ross (51); Palm (51); Von Sallmann, Locke (52); Thomas et Krommer (52); Beauvieux et Blanquet, Maraud (52).

Dès l'abord, les recherches aboutirent à la conclusion qu'il existe entre le sang et l'œil une barrière : la barrière hémato-oculaire, qui ne s'ouvre que pour certaines substances et ne permet le passage que d'une quantité variable des dites substances.

Ce sont les travaux de Palm, en 1948, qui démontrent essentiellement la présence de cette barrière.

En effet, si l'on injecte du P^{*32}_{15} sous forme de phosphate par voie intra-péritonéale à des lapins, on peut retrouver ces produits à des intervalles de temps variable et à des doses différentes dans le sang, le corps cillaire et l'humeur aqueuse. L'étude des résultats montre qu'il y a une disproportion entre les concentrations de phosphate radioactif au bout de deux heures entre le sang et l'humeur aqueuse. Cette concentration étant maximum dans l'humuer aqueuse, au boût de ce laps de temps, et très faible dans le sang, ce qui prouve l'existence d'une barrière entre sang et humeur aqueuse. Les études faites sur l'uvée mènent aux mêmes conclusions; on en déduit, de plus, qu'il n'y a pas d'obstacle intra-oculaire à la pénétration d'une substance de la chambre antérieure à la chambre postérieure.

Palm, en 1948, concluait donc à l'existence de cette barrière, sans la préciser; d'autres auteurs (Muller et Kleefeld) étudièrent la barrière hémato-oculaire, mais on fit appel bien vite à un autre radio-isotope, le Na^{24}_{11}, doué, lui (contrairement à ce qui se passe pour le P^{32}), d'un métabolisme strictement extra-cellulaire. Palm étudia donc les échanges entre le sang et l'intérieur de l'œil avec Na^{24}_{11}. Ce corps est administré par voie parentérale au lapin et des échantillons de sang, ainsi que les éléments constitutifs de l'œil sont prélevés, avec des temps et des doses variables. Tenant compte des facteurs individuels à chacun des animaux d'expérience, on a pu conclure ainsi ce groupe de recherches :

1° Le taux de renouvellement du Na dans l'humeur aqueuse est de 1 % par minute; ce corps pénètre lentement dans la chambre antérieure;

2° L'étude des pénétrations dans l'uvée antérieure laisse supposer que les échanges sang-uvée antérieure se font à travers le corps ciliaire;

3° Que les différences de concentration entre le sang, l'uvée et l'humeur aqueuse montrent que la barrière hémato-oculaire se trouve entre le sang et l'uvée;

4° Que s'il existe une différence de concentration au début de l'expérience entre uvée et humeur aqueuse, celle-ci disparaît au bout d'un certain temps; c'est donc qu'il n'existe pas de barrière entre chambre antérieure et postérieure de l'œil.

Il y a donc une barrière située entre le sang capillaire et le liquide de l'uvée antérieure; elle est constituée par le corps ciliaire. Il est à remarquer que cette barrière ne laisse passer que lentement les substances qui se présentent à elle, alors que dans le reste de l'organisme il existe rapidement un équilibre entre la concentration de la substance injectée et celle intra-tissulaire.

Etudiant la même question avec Na^{*22}_{11} dont la période est plus longue, on s'aperçut qu'il existait un rapport constant entre la quantité de Na du plasma et celle contenue dans l'humeur aqueuse. Rapport strictement fixe. Scholtz détermina la concentration en Na du sang et de l'humeur aqueuse lorsque l'équilibre est atteint. Maurice étudie la pénétration du Na^* à travers la cornée du lapin.

Dans ce même ordre d'idée : pénétration d'une substance dans l'œil, des travaux plus poussés furent entrepris (Duke, Elder, Davson, Maurice) en étudiant par comparaison la pénétration du Na et d'autres ions tels que : K, Po^4, SCN. En marquant certains produits Cl Na par Na^{*24}, ClK par K^{*42} et Po^4H^3 par P^{*32}, le thiocyanate sous forme de SCNK était normal.

Ces auteurs arrivent aux conclusions suivantes :

— La vitesse de pénétration des éléments est décroissante dans l'ordre suivant : SCNK, Na, K, Po^4. Les vitesses des trois premiers éléments étant voisines, la vitesse de Po^4 étant très lente par rapport aux trois premières.

— La vitesse de pénétration du K semble se ralentir dans le temps, alors que pour le Na la vitesse semble constante.

— La vitesse avec laquelle un élément pénètre dans l'œil est directement proportionnelle à la pénétration sanguine de cet élément.

Se basant sur ces données, et reprenant un travail relatif à la pénétration des sucres dans l'œil, au cours duquel ils avaient démontré que les sucres pénétraient dans l'œil par tous les tissus vascularisés de l'œil, les mêmes auteurs pensèrent pouvoir déterminer s'il existait des zones de passage à l'intérieur de l'œil, propre pour chaque élément, ils concluent que, les vitesses de pénétration étant différentes, ce ne sont pas des processus d'ultra-filtration ou de diffusion par les espaces intra-cellulaires qui interviennent, car à ce moment-là les vitesses pour chaque ion devraient être comme leur mobilité, or il n'en est rien; c'est donc que la membrane cellulaire et surtout le corps cellulaire lui-même jouent un rôle propre. De plus, les vitesses étant très différentes (SCNK rapide, Po^4 lent), c'est qu'il doit y avoir des zones de pénétration différentes. Ainsi le SNCK, comme les sucres, semble pénétrer par tout le tractus vasculaire. Le Na et le K ne parviendraient au corps vitré que par la région ciliaire.

Cette dernière conclusion met en cause l'unicité de la barrière hémato-oculaire, puisque cette barrière est variable suivant l'élément envisagé; dans la région ciliaire pour le Na et le K (Palm, Duke Elder), tout autour du globe pour les sucres et le SCNK (Duke Elder).

Mais les radioisotopes n'ont pas été employés pour résoudre des problèmes purement métaboliques. C'est ainsi que Von Sallmann et Dillon, suivis ensuite par Beauvieux-Blanquet, étudièrent la pénétration de l'iode dans des yeux sains et pathologiques.

Les premiers utilisèrent deux méthodes : l'une basée sur l'ionophorèse, mais dont les résultats ne furent pas satisfai-

sants, l'autre où l'iode est administrée par voie parentérale; les lapins étant porteurs d'ulcères de la cornée ou d'endophtalmie.

C'est une méthode photométrique de détection qui est utilisée pour l'examen des autoradiographies. Nous n'entrerons pas dans les remarques techniques que donnent ces auteurs, ni les critiques que l'on pourrait leur objecter (en particulier pour ce qui concerne l'absorption inégale pour les différentes enveloppes de l'œil du rayonnement émis par l'I^{*131}).

Toujours est-il que les autoradiographies obtenues par ces auteurs montrent que :

— 1 heure après l'injection intra-péritonéale, on a une localisation élective au niveau de la périphérie de la cornée, que l'uvée antérieure et les enveloppes internes et externes du globe sont nettement visibles, cependant que la chambre antérieure est peu apparente et que le cristallin semble exclu.

— 6 heures après : un noircissement discret apparaît dans le corps vitré, tandis qu'au niveau de l'émergence du nerf optique, on constate une opacification nette.

— 24 heures après : une image de cristallin est esquissée.

Opérant ensuite sur des yeux porteurs de cornées ulcérées, ils constatèrent une concentration du radioélément particulièrement augmentée par rapport aux yeux normaux, au niveau de la chambre antérieure et du corps vitré.

Pour vérifier leurs résultats autographiques, ces auteurs employèrent la méthode de comptage; chaque élément constitutif de l'œil étant disséqué puis passé au compteur. Des résultats concordants furent obtenus, à savoir : que c'est la cornée qui présente la plus forte radioactivité, immédiatement suivie par le complexe : sclérotique-choroïde-rétine; viennent ensuite, à des activités bien moindres mais décelables : l'uvée antérieure, nerf optique, corps vitré et humeur aqueuse.

Ces auteurs ne décelèrent pas d'activité au niveau du cristallin; par contre, le deuxième groupe d'auteurs, précédemment cité, reprenant ces travaux, et utilisant une méthode d'introduction de la substance marquée beaucoup plus intéressante, car rationnelle et d'un usage courant en clinique : le collyre, obtinrent des résultats superposables, mais avec ce fait en plus que le cristallin présente une radioactivité faible, certes, mais mesurable. (Les expériences étaient là aussi conduites sur des lapins non porteurs de lésions oculaires et sur des lapins ayant une cataracte traumatique.)

Ces auteurs expliquent la différence entre leurs résultats et ceux de Von Sallmann et Dillon par leur méthode plus physiologique d'introduction de l'I^{131}.

D'après eux (Beauvieux et Blanquet), il ne semble pas y avoir de différence entre la teneur en radioiode des cristallins cataractés et des cristallins sains.

Cependant, Von Sallmann et Béatrice Locke, continuant leurs expériences avec l'I^{131}, semblent confirmer cette dernière conclusion : la teneur en radioiode d'un cristallin cataracté est la même que celle d'un cristallin normal.

En effet, ces auteurs injectent 1 millicurie par kg. d'animal d'Iode 131 et firent leurs mesures 24 heures après l'injection (mesures faites sur des hydrolysats de cristallins sains et cataractés).

Ils observèrent une activité identique pour les cristallins sains et irrédiés, avant que la cataracte ne se développe, mais au fur et à mesure que celle-ci fait son apparition l'activité du cristallin cataracté augmente jusqu'à (d'après ces auteurs) être 50 à 100 % supérieure à celle du cristallin sain. Ces mesures faites au compteur de Geiger furent confirmées par les autoradiographies; ils constatèrent, de plus, que 24 heures après l'injection l'activité du sérum et de l'humeur aqueuse sont du même ordre. Des mesures faites sur des échantillons

d'humeur aqueuse donnèrent des résultats superposables, si l'on a à faire à des yeux normaux ou à des yeux ayant subi une irradiation de 2.000 r. ou de 1.500 r., si la mesure est faite longtemps après cette exposition (11 à 12 semaines).

Au contraire, il faut opposer les précédents résultats à ceux obtenus sur des yeux complètement cataractés (rayons X) et pour lesquels 24 heures après l'injection d'I^{*131}, on constate une augmentation substantielle de l'activité au niveau de l'humeur aqueuse de l'œil irradié (activité 28 à 100 % plus forte que pour les yeux témoins).

Ces auteurs séparèrent de plus ce qui revient à l'iode minérale et à l'iode organique. La radioactivité étant presque exclusivement retrouvée dans la portion acido-soluble, ils conclurent que l'iode radioactif s'accumulait sous forme minérale (iodure), dans les cristallins cataractés; l'activité de la fraction lipido-protéinique iodée étant très faible, démontrait qu'une quantité d'iode minime s'était associée aux protéines du cristallin.

Continuant leurs recherches vis-à-vis des métabolismes propres au cristallin cataracté, Von Sallmann et Locke utilisèrent d'autres substances marquées.

C'est ainsi qu'ils employèrent : Na^{*24}, K^{*42}, P^{*32}.

Résultats avec Na^{*24}.

Le protocole expérimental fut toujours le même : injection intra-péritonéale de la substance (dans ce cas, l'activité variait entre 0,6 et 0,9 millicuries par kg.), mesure de l'activité des cristallins non irradiés et des cristallins soumis au rayonnement pour avoir une base de comparaison.

Le premier résultat obtenu fut : qu'il existait toujours un équilibre entre l'activité du plasma et de l'humeur aqueuse 4 heures après l'injection intra-péritonéale, ceci confirmant les recherches antérieures effectuées par Kinsey et Coll.

Des 34 expériences faites, il ressort que si l'activité d'un cristallin sain et d'un cristallin irradié, mais non encore opacifié, n'est guère différente au début, c'est-à-dire peu de temps après l'irradiation, il n'en est pas de même dans les semaines qui suivent; au fur et à mesure que l'on s'éloigne du moment de l'exposition aux rayons X, on note une activité du cristallin irradié nettement supérieure au cristallin sain; ceci étant dû probablement au fait qu'il y a un développement plus grand de la phase extra-cellulaire dans les cristallins endommagés.

Ces auteurs concluent, en outre, que la barrière hémato-oculaire a acquis du fait de l'irradiation (environ 2.000 r.) une augmentation de sa perméabilité, mais ce phénomène ne semble pas jouer un rôle décisif dans le mécanisme de la cataracte par rayons X.

Résultats avec K^{*42}.

Il ressort de cette série d'expériences que le radio-potassium pénètre rapidement dans le cristallin normal et que l'activité du cristallin devient vite plus grande que pour l'humeur aqueuse.

De plus, il semble que, pour les cristallins cataractés, le stockage en radio-potassium s'effectuant à partir de l'humeur aqueuse est nettement supérieur à celui de l'œil sain.

Des autoradiographies prises à des périodes différentes après l'introduction de l'indicateur mirent en évidence le passage du K^* des fluides oculaires à travers la face antérieure du cristallin, puis sa rétention au niveau du cristallin, enfin sa concentration qui surpassait notablement les concentrations en K^* des autres tissus.

Résultats avec P^{*32}.

Dans cette série dexpériences, la dose injectée était de 1 millicurie par kg. La distribution de l'indicateur, étudiée par les méthodes photographiques seules,

Il ressort de cet examen que le P^{*32} s'échange surtout au niveau de la partie équatoriale du cristallin sain. Le noircissement du film correspond tout d'abord aux couches superficielles, puis l'envahissement se fait ensuite au niveau des couches plus profondes.

Plus tard, le phosphate marqué va s'accumuler dans les parties superficielles de la face antérieure et de la face postérieure, en diminuant de concentration au niveau de la zone supra-nucléaire.

Lorsque les cristallins ont été lésés faiblement par l'action des radiations, cette distribution au stade initial est inchangée par rapport à l'œil normal.

Au contraire, sur des cristallins complètement cataractés, les impressions photographiques sont très différentes, montrent que les échanges de l'indicateur avec les parties superficielles du cristallin sont pratiquement abolis et l'on ne distingue plus que de petites lignes noires correspondantes (partie superficielle et antérieure du cristallin).

Ces auteurs concluent que les expériences avec les indicateurs radioactifs ne permettent pas d'adopter la conception suivante : La perméabilité augmentée du cristallin conduit au développement de la cataracte, mais il semble bien cependant que ce phénomène ne fait qu'accompagner les progrès de l'opacification.

Autoradiographie après injection intrapéritonéale d'I^{131}

(D'après Von Sallmann et Dillon).

b) 1 heure après l'injection.

a') 2 heures après l'injection.

c) 6 heures après l'injection.

d) 24 heures après l'injection.

a'
b
c
d

II) **Les travaux à tendance thérapeutique ou diagnostique.**

Si la connaissance de la barrière hémato-oculaire est intéressante, ainsi que l'étude minutieuse des échanges entre œil normal et sang, et œil pathologique et sang, l'emploi des isotopes radioactifs au point de vue thérapeutique ou diagnostic intéresse vivement le clinicien.

Malheureusement à notre connaissance, à l'heure actuelle, il ne semble pas que les radio-éléments artificiels puissent être d'un grand secours au point de vue thérapeutique strict; peut-être arrivera-t-on par des techniques particulières à élaborer une thérapeutique spécifique des affections du globe par les radio-éléments; actuellement, leur emploi reste cantonné dans le domaine du diagnostic, ce qui cependant présente un intérêt certain.

C'est ainsi que, de même qu'une thyroïde en hyper-fonctionnement stockera une quantité d'iode plus grande qu'une thyroïde normale, une tumeur intra-oculaire stockera une quantité supérieure de phosphore. Cette constatation intéressante est due à Thomas et Kromher.

Partant des conclusions de Low-Beer qui, en 1946, proposait l'emploi du phosphore radioactif pour les tumeurs du sein, de Moore et de ses collaborateurs qui notaient une certaine affinité des tumeurs du cerveau pour l'absorption des substances telles que : diiodofluorescine marqué sur son atome d'iode par de l'I^{*131}, suivant les travaux de Selverstone et de ses collaborateurs qui, en 1949, utilisèrent le P^{*32}, à la localisation des tumeurs cérébrales et trouvèrent que le tissu tumoral était de 5,8 à 110 fois plus radioactif que la substance saine, ces auteurs eurent l'idée, connaissant les relations étroites à la fois embryologiques et histologiques entre le système nerveux central et la structure des yeux, d'appliquer aux tumeurs intra-oculaires les connaissances que l'on avait sur les tumeurs cérébrales, à savoir : la fixation élective par ces dernières du phosphore radioactif.

L'intérêt du P^{*32} réside dans plusieurs faits : outre sa capacité d'être absorbé par les tissus tumoraux, il est émetteur d'un rayonnement béta; or, ces rayons ont une pénétration relativement petite (8 millimètres pour le P^{*32}), ce qui permet la mesure de l'activité d'une mince couche de tissu en contact du compteur, éliminant ainsi l'effet parasite de l'activité des tissus environnants qui pourraient contribuer à fausser les résultats si l'on avait fait appel à un émetteur de rayons gamma.

De plus, la période T étant de 14,3 jours donne toute latitude pour effectuer manipulation et mesure.

Sans entrer dans des détails techniques, une remarque importante s'impose pour l'appareillage de détection : on ne peut le faire qu'avec un compteur très bien focalisé, c'est-à-dire qui puisse détecter des différences d'activité en des points très voisins. La focalisation se réalise classiquement au moyen de cylindres de plomb qui entourent le compteur et qui ne possèdent qu'une très faible ouverture de l'ordre du millimètre; mais dans ces conditions, ce que l'on gagne en définition, on le perd en sensibilité et, avec un compteur ordinaire, on se trouve aux limites de la méthode. Il est nécessaire alors d'utiliser un détecteur plus sensible, environ 10 à 20 fois plus sensible : le compteur à scintillations, que l'on peut donc focaliser de manière très efficace. C'est du reste ce dernier type de compteur que les auteurs utilisèrent, le compteur de Geiger-Muller normal ne pouvant donner que des résultats imprécis pour les parties profondes et postérieures du globe.

La méthode de manipulation peut se résumer ainsi :

Le malade reçoit intra-veineux 50 cc. de P^{*32} en solution isotonique stérile de ClNa. Une demi-heure après l'injection, on applique le compteur sur la sclérotique, à l'endroit présumé de la tumeur; on répète l'opération une heure à une heure trente après l'injection, en faisant des mesures sur d'autres régions du globe atteint et de l'œil sain pour comparaison.

Nous nous permettons de rapporter ici plusieurs observations publiées par ces auteurs et qui nous semblent particulièrement éloquentes.

Observation I.

Il s'agissait d'une femme de 60 ans, se plaignant d'une baisse de son acuité visuelle depuis un mois. Ce trouble fut d'abord corrigé par la mise en place de verres cylindriques hypermétropes; l'examen ophtalmoscopique montrait une zone rétinienne surélevée enveloppant le cadran supéro-externe très loin en avant et s'étendant même jusqu'à la macula. Ce décollement présentait des plis et quelques taches pigmentées, mais s'estompait progressivement dans les tissus environnants; on ne notait pas en particulier de déchirure rétinienne. La transillumination de la zone suspecte montrait une ombre vague plus petite que le décollement lui-même; il existait un scotome correspondant à la région.

On posa le diagnostic de Melanome malin de la choroïde. On pratiqua le test au P^{32} et on obtint les résultats suivants :

— œil sain : 270 coups-minute.

— œil malade : 265 coups-minute. pour le cadran atteint

Devant le résultat négatif de ce test et étant donné que les auteurs ne possédaient pas encore une expérience suffisante, devant surtout l'évidence clinique prêchant en faveur d'une tumeur maligne, cause du décollement, l'énucléation de l'œil fut pratiquée.

L'examen macro et microscopique ne mit pas en évidence de tumeur intra-oculaire. Le comptage in vitro de tous les tissus de cet œil donna les mêmes résultats.

Observation II.

C'est une femme de 60 ans dont l'acuité visuelle de l'œil droit avait diminué assez rapidement dans la moitié nasale du champ visuel. L'œil gauche avait été énucléé plusieurs années auparavant pour plaie pénétrante.

L'examen ophtalmoscopique montrait une large zone de décollement rétinien dans la moitié temporale entre l'ora serrata et la macula. On note en outre une déchirure en fer à cheval sur le cadran temporal sup. Le décollement, de toute évidence, était dû à une dilacération et à un œdème; on pratiqua le test au P^{32} pour contrôle. Ce dernier montra des activités identiques de l'ordre de 700 coups minutes, quel que soit le cadran examiné. Ce résultat négatif confirmait l'impression clinique, cette malade ne subit qu'une opération en vue d'un simple décollement de la rétine.

Observation III.

Femme de 45 ans, présentant une chute de son acuité visuelle de l'œil gauche depuis 2 semaines. L'examen ophtalmoscopique montrait : une large zone de décollement rétinien dans la moitié nasale, celle-ci apparaissait comme un décollement solide, pigmenté à bords taillés à pic. On ne notait pas de déchirure rétinienne. La transilluminationm mettait en évidence une ombre nette au niveau de la zone suspecte. Le champ visuel présentait un scotome correspondant à la région.

Le test au P^{32} donnait les résultats suivants :

— Sur la zone suspecte : 1.950 coups-minute;

— du côté opposé de la sclérotique : 500 coups-minute. au bout de 1/2 h.

L'examen répété 1 heure plus tard donnait des résultats identiques.

Sur la base de : la découverte ophtalmoscopique, des résultats du test au P^{32}, on posa le diagnostic de : Melanome malin de la choroïde.

L'énucléation faite, l'étude microscopique de la tumeur confirma le diagnostic de tumeur maligne; il s'agissait d'un Mélanosarcome de la choroïde.

Observation IV.

Une femme ayant subi une mamectomie 6 mois auparavant consulte pour baisse de son acuité visuelle de l'œil droit. L'ophtal-

moscope révèle la présence d'une zone jaunâtre surélevée dans le cadran temporal inférieur; décollement progressif et diffus, mal délimité; on pense cliniquement à un carcinome métastatique. On n'opéra pas, mais le test au P^{32} fut pratique; ses résultats furent :

O.D. : 2552 coups-minute au bout de 1/2 h.

O.G. : 2040 coups-minute

et 2 heures plus tard : 853 coups-minute pour l'œil malade et 560 coups-minute pour l'œil gauche.

Ces auteurs donnent toute une série d'observations superposables aux 4 que nous nous sommes permis de reprendre. Pour toutes, et pour compléter la méthode, ces auteurs pratiquèrent les autoradiographies des pièces énucléées toutes les images obtenues furent en faveur d'une plus grande radioactivité de la tumeur en comparaison avec les tissus environnants.

De l'examen des cas rapportés, les auteurs tirent les conclusions suivantes :

Le test au P^{*32} permet dans les cas douteux de trancher le débat relatif à un décollement et de dire si ce dernier est dû à un œdème ou à une tumeur de la choroïde.

Signalons qu'antérieurement Edwin-Dunphy et Bertram Selberstone n'avaient pas obtenu de résultat probant concernant l'absorption élective par les tumeurs de l'œil (métanomes) du P^{*32}.)

CHAPITRE III

RESULTATS PERSONNELS

A l'aide des molécules marquées, nous avons tenté de résoudre le problème de la pénétration des diverses substances dans l'œil, lorsqu'elles sont administrées par instillation au niveau du cul-de-sac conjonctivo-lacrimal.

Dès l'abord, les résultats que nous avons obtenus confirment les notions très anciennement acquises, à savoir : que c'est surtout la conjonctive qui reçoit la plus grande quantité de substance active.

Nous avons expérimenté sur l'œil de lapin avec les collyres suivants :

So^4 Zn dosé à : 8 %.

Ag colloïdal dosé à : 0,1 %.

No^3 Ag dosé à : 1 %.

Le So^4 Zn était marqué sur son atome de Zn au moyen de Zn^{65}.

L'Ag colloïdal était marqué sur son atome d'Ag, ainsi que le No^3Ag.

La préparation de l'Ag colloïdal à partir d'une solution de No^3 Ag^* posait quelques problèmes d'ordre technique et nous avons utilisé la méthode ci-dessous :

— Méthode de Voigt. Pour préparer l'argent colloïdal : on part d'une solution de N/10 de No^3Ag à laquelle on ajoute de la

soude 2N et quelques gouttes d'une solution à 0,7 % de gomme arabique. On expose le tout au rayonnement ultraviolet (tube bactéricide Philips) pendant 8 à 24 heures; on obtient un hydrosol brun foncé, rougeâtre, avec dépôt dune boue au fond de la boîte de Pétri et formation d'une pellicule d'Ag métal à la surface. Or, avec la source d'ultra-violets que nous possédions, nous avons constaté qu'il existait un seuil au-delà duquel la concentration de l'hydrosol formé ne variait plus et que l'on obtenait en augmentant l'exposition, la formation de la boue et de la pellicule d'Ag à la surface. Nous avons pensé que ceci était dû à la concentration de la solution initiale de No^3 Ag. Nous avons donc réduit le titre de cette solution jusqu'à : 0,01N; nous avons de plus diminuée la quantité de soude 2N jusqu'à deux gouttes; nous avons ainsi pu obtenir une préparation qui, après 24 heures d'irradiation aux U.-V. présentait tous les caractères d'un hydrosol; nous n'avions pas en particulier de boue au fond du récipient, pas de pellicule d'Ag à la surface. De plus, cet hydrosol présentait tous les caractères d'un colloïde, avait un PH de 7,8, était donc parfaitement utilisable comme collyre. Son titre en Ag^{109} était 0,1 %.

Cette méthode à l'avantage de ne pas faire appel à des réactions chimiques : précipitation, décantation, filtration, pour lesquelles les pertes d'activité sont souvent considérables.

1) Collyre au So^4 Zn.

Au début de nos expériences, nous avons instillé dans le cul-de-sac conjonctivo-lacrymal inférieur, d'un seul œil (un œil par animal) un nombre de gouttes variables de collyre marqué (1 à 5 gouttes).

L'œil témoin, c'est-à-dire n'ayant pas reçu d'instillation, a été disséqué comme l'œil traité, mais nous n'avons pas retrouvé à son niveau d'activité; par conséquent, dans la suite de notre expérimentation, nous avons instillé les deux yeux.

Les animaux ont été énucléés à des périodes variables après l'instillation, les yeux disséqués et chacun de leurs éléments constitutifs passés au compteur; nous avons toujours examiné l'activité de l'humeur vitrée, de l'humeur aqueuse, de la cornée, de l'iris, du cristallin et du complexe postérieur formé par l'ensemble de la sclérotique, de la choroïde et de la rétine, car la séparation de chacune de ces enveloppes pose des problèmes de dissection très délicats, qu'il nous était impossible de résoudre pour chacune des expériences; nos résultats sont réunis dans le tableau n° 1.

L'ensemble de ces résultats peut être interprété de la façon suivante :

Les plus fortes radioactivités sont évidemment détectées au niveau de la conjonctive et plus particulièrement de la conjonctive inférieure. C'est donc la conjonctive qui présente la plus forte teneur en So^4 Zn.

Cette teneur décroît progressivement dans l'ordre suivant : complexe postérieur et cornée; les activités retrouvées dans les autres parties de l'œil : humeur vitrée, humeur aqueuse, iris, cristallin, sont très faibles, sinon négligeables, et ne peuvent faire l'objet d'aucune classification.

Dans des expériences antérieures portant sur des collyres marqués au radio-iode (I^* Na), on avait pu retrouver aussi des concentrations notables du radioélément au niveau de la cornée et du complexe postérieur (Beauvieux et Blanquet).

La pénétration du So^4 Zn^* dans lœil lui-même est très faible, lors d'une administration par collyre, puisqu'on peut le détecter seulement dans les enveloppes et le complexe postérieur, qu'il atteint probablement par voie sanguine, comme on l'a montré plus haut.

La pénétration est beaucoup plus difficile que pour l'iode, ce qui peut s'expliquer par une action caustique au niveau de la cornée.

Remarque. — Le collyre marqué que nous avons utilisé présentait une radioactivité faible par milligramme de So^4 Zn, ce qui nous a entraîné à utiliser un nombre de gouttes plus grand pour obtenir une détection convenable, mais, dans ces conditions, on administrait à l'animal des quantités cinq ou six fois plus grandes que normalement, nous avons donc constaté des phénomènes pathologiques tels que : œdème sous-conjonctival, hyperémie de la conjonctive, capables de modifier le métabolisme normal des tissus de l'œil. Nous n'avons pas pu conduire l'expérience avec des collyres moins chargés en Zn, mais doués d'une activité plus grande, car il nous a été impossible de nous les procurer.

2) **Collyre à Ag colloïdal.**

Les résultats obtenus avec un collyre à l'Ag colloïdal marqué sont réunis dans le tableau n° 2.

Il ressort simplement qu'on détecte évidemment le collyre radioactif au niveau de la conjonctive; que l'activité est à peine décelable au niveau de la cornée, et que nous avons trouvé une seule fois une activité nette au niveau du complexe postérieur.

Il semble, dans ces conditions, que la grande taille des micelles de l'Ag colloïdal leur interdit toute pénétration dans l'intérieur de l'œil, et que l'action est uniquement locale.

Dans des expériences ultérieures, il conviendrait de préciser le stockage au niveau du complexe postérieur.

3) **Collyre à No^3 Ag.**

Les résultats relatifs au collyre (No^3 Ag) sont consignés dans le tableau 3; on retrouve une activité notable au niveau de la conjonctive mais, dans le complexe postérieur, l'activité est inconstante, comme dans le cas de l'Ag colloïdal.

Enfin, puisque, pour l'Ag colloïdal et le nitrate d'Ag, la détection n'a pu être faite dans les enveloppes de l'œil autres

que la conjonctive, nous avons pensé que la voie d'administration pouvait être en cause, et nous avons injecté par voie intraveineuse des solutions isotoniques d'Ag colloïdal et de No^3 Ag, cherchant, comme Palm-Duke-Elder et son école l'avaient déjà fait, à mettre en évidence la pénétration à l'intérieur de l'œil de ces substances, et à apprécier ainsi l'importance de la barrière hémato-oculaire.

Vingt-quatre heures après l'injection, les mesures effectuées au compteur, soit sur l'œil global, soit sur l'œil disséqué (sur chaque membrane, n'ont mis en évidence que des activités très faibles, à peine supérieures au mouvement propre du compteur. Il faut en conclure que la barrière hémato-oculaire est pratiquement imperméable à l'Ag colloïdal, ce qui se conçoit, mais il est plus difficile d'admettre qu'un sel facilement ionisable, comme No^3 Ag, ne puisse pénétrer à l'intérieur de l'œil.

Notre conclusion relative à ce même No^3 Ag sera très prudente, car deux raisons peuvent être mises en avant pour expliquer ce résultat négatif :

— La radioactivité associée à la molécule traceuse (radioactivité exprimée en coups-minute par cc.) n'est pas suffisante (une goutte de la solution tapait 6.000 coups). En effet, il y a dilution considérable par le sang, et les quantités de No^3 Ag qui pénètrent dans l'œil correspondent à des radioactivités faibles de l'ordre du mouvement propre.

— On serait donc tenté d'injecter de grandes quantités de solution, de l'ordre de 50 cc. (radioactivité faible par cc.) ou des quantités moins importantes, de l'ordre de 2 ou 3 cc. de solution très radioactive, mais, dans ce dernier cas, il est évident que l'on ne se trouve plus dans des conditions physiologiques, que la radioactivité trop élevée provoque une irradiation globale de l'organisme animal et que, par conséquent, les résultats perdent beaucoup de leur signification.

Ces expériences méritent d'être reprises, en tenant compte de ces données et en cherchant un compromis entre ces deux

tendances. Il faut veiller à ce que la radioactivité associée à la molécule soit assez grande pour permettre une détection confortable dans les liquides ou membranes oculaires et assez petite cependant pour que les résultats gardent leur signification physiologique précise.

Il est indéniable que les molécules marquées constituent un outil de premier ordre, mais l'expérimentateur doit toujours avoir présentes à l'esprit les précautions exposées ci-dessus.

TABLEAU I

Conditions de l'expérience	Nbr d'Anim.	MVT. du comptr	ŒIL	CONJONCTIVES inf.	CONJONCTIVES sup.	COMPLEXE postérieur	CORNÉE	VITRÉE	Aqueuse	IRIS	Cristallin
Instillation d'une goutte par œil. Enucléation demi-heure après	3						Activité insuffisante				
Deux instillations à demi-heure. de trois gouttes. Enucléation demi-heure après	1	50	D	2.400	1.050	431-120°	198-186°	56	146	82-82°	114-61°
			G				Témoin pas d'activité				
	1	50	D	1.500	900	391-150°	150-145°	58	70	78	100
			G				Témoin pas d'activité				
Instillation de deux gouttes par œil une goutte à demi-heure Enucléation 1 heure après	1	53	D	680	1.040	123	120	53	80	76	72
			G	320	900	128	140	70	80	70	82
	1	53	D	502	1.001	120	115	51	79	70	81
			G	270	798	123	127	62	70	73	65
Une goutte par heure 2 en tout Enucléation 1/2 heure après	1	60	D	200	210	136	75	49	88	87	86
			G	220	245	130	105	78	98	86	77
2 gouttes par œil à 1 heure d'intervalle Exsanguino-transfusion 1/2 heure après	1	60	D	280	350	136	110	68	69	49	58
			G	160	130	91	81	68	65	60	74
1 goutte par jour, par œil, pdt 4 jours, exsanguino-transfusion	1	62	D	307	784	100	60	90	54	70	60
			G	267	600	107	100	67	80	60	90

Le signe : ° : lavage

Activité d'une goutte : 8.300 c/m.

TABLEAU II

CONDITIONS de l'expérience	Nbr d'Anim.	MVT. du compt.	ŒIL	CONJONCTIVES sup.	CONJONCTIVES inf.	COMPLEXE postérieur	CORNÉE	VITRÉE	Aqueuse	IRIS	Cristallin
Instillation de 2 gouttes par œil Enucléation au bout d'une 1/2 heure	1	60	D	880	480	100	63	79	60	60	70
			G	360	1.070	486	95	85	82	76	87
	1	65	D	344	345	81	96	67	77	80	85
			G	429	564	110	79	65	61	83	61
	1	70	D	244	223	80	50	72	63	84	86
			G	195	148	105	93	73	69	71	77
	1	60	D	215	162	90	73	85	72	89	71
			G	307	109	62	90	80	68	42	60
Instillation de 3 gouttes par œil Enucléation 2 heures apres	1	60	D	189	80	88	68	103	65	52	57
			G	170	115	72	51	58	56	50	43

Activité d'une goutte : 1.900 c/m.

TABLEAU III

CONDITIONS de l'expérience	Nbr d'Anim.	MVT. du compt.	ŒIL	CONJONCTIVES inf.	CONJONCTIVES sup.	COMPLEXE postérieur	CORNÉE	VITRÉE	Aqueuse	IRIS	Cristallin
Instillation de 3 gouttes par œil Enucléation 1/2 heure après	1	70	D	725	1.577	91	62	70	57	81	80
			G	871	2.687	140	50	55	52	60	86
Instillation de 3 gouttes par œil Enucléation 1 heure après	1	60	D	432	2.360 523°	105	120	47	101	100	81
			G	769	1604. 520°	105	100	85	97	83	106
Instillation de 3 gouttes par œil Enucléation 24 heures après	1	70	D	438	472	82	66	30			
			G	378	277	70	78	63	49	51	66

Activité d'une goutte : 6.000 c/m.

CONCLUSIONS

1. Nous avons fait une revue générale des travaux relatifs à l'utilisation des radio-isotopes en ophtalmologie : recherches effectuées soit dans le domaine physiologique, soit le domaine thérapeutique.

2. Nous avons étudié le mode d'action des collyres à l'aide de molécules marquées telles que :

So^4 Zn marqué sur son atome de Zn (Zn^{65} de période : 250 jours).

Ag colloïdal marqué sur son atome d'Ag (Ag^{110}, période : 270 jours).

No^3 Ag marqué sur son atome d'Ag (mêmes caractéristiques).

L'expérimentation avec le So^4 Zn confirme globalement les résultats obtenus avec l'iode, puisque, par radioactivité décroissante, on peut adopter l'ordre suivant :

— conjonctive ;
— cornée ;
— complexe postérieur et autres enveloppes.

En ce qui concerne l'Ag colloïdal et le No^3 Ag dans nos conditions d'expérience, leur présence ne peut être décelée que sur la conjonctive et leur pénétration à l'intérieur de l'œil est extrêmement réduite.

3. Nous insistons enfin sur l'intérêt des molécules marquées et mettons en évidence les précautions à prendre devant de telles expériences.

APPENDICE

Nous donnons ici les caractéristiques principales des différents éléments radioactifs que nous avons utilisés ou simplement que nous avons mentionnés tout au long de notre exposé.

Zn^{65}_{30} période : 250 jours.
radiations émises : bêta + gamma.

préparation :

$$Zn^{64}_{30}\ (n,\gamma)\ Zn^{65}$$

Ag^{110}_{47} période : 225 jours.
radiations émises : bêta + gamma.
préparation :

$$Ag^{109}_{47}\ (n\gamma)\ Ag^{110}_{47}$$

I^{131}_{53} : T 8 jours ; bêta + gamma

$$Te^{130}_{52}\ (n,\gamma)\ Te^{131}_{52} = I^{131}_{53}$$

P^{32}_{15} T : 14,3 jours ; bêta purs

$$P^{31}_{15}\ (n,\gamma)\ P^{32}_{15}$$

K^{42}_{19} T : 12,4 heures ; bêta-gamma

$$K^{41}_{19}\ (n,\gamma)\ K^{42}_{19}$$

Na^{24}_{11} T : 14,9 jours ; bêta-gamma

$$Na^{23}_{11}\ (n,\gamma)\ Na^{24}_{11}$$

On remarquera que tous ces isotopes sont produits par la réaction : (n,γ) à la pile, le projectile est toujours en neutron.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes Condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu : *Pour le Doyen.*
le 17 Juillet 1953,
L'Assesseur,
R. SIGALAS

Vu, bon a imprimer :
Le Président,
J. BEAUVIEUX

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 20 Juillet 1953.
Le Recteur,
E. DELAGE

BIBLIOGRAPHIE

MARAUD (R.) et BLANQUET (P.). — *Soc. Biol. Bordeaux*, juill. 1952 *C. R. Soc. Biol.*, S.P.

DAVSON (H.) et DUKE-ELDER (S.). — *J. of Physiol.* (1948), 107, 141, 52.

DUKE ELDER (S.), DAVSON (H.) et WOODIN (A.-M.). — *Brit. Journ. Opht.*, 1949, 33-37.

SORSBY (A.). — *Brit. J. Opht.*, 1949, 33.6, 347-58.

DE BERNARDINIS (E.) et BONAVOLONTA (G.). — *Bull. Oculist.*, 1950, 29-5, 277-88.

SCHLOSSHARDT (H.) et ADAM (W.). — *Klinische Monatsblätter für Augenheikunde*, Stuttgart, 1948, 113-4, 333-42.

SIMONELLI. — Giorn. Ital. Oftalm. Florence, 1948, 1/5, 444-49.

AMSLER (M.) et HUBER (A.). — *Ophtalmologica*, 1946, 111-56.

HAEFELI (W.). — *Ophtalmologica*, 1946, 112-45, 226, 54.

AMSLER (M.) et HUBER (A.). — *Ophtalmologica*, 1951, 56, 1/2.

KINSEY (V.-E.), GRANT (W.-M.) et GODAN (D.-G.). — *Arch. Opht.*, 1942, 27, 242.

KINSEY (V.-E.), GRANT (W.-M.), COGNAN (D.-G.), LIVINGOOD (J.-J.) et CURTIS (B.-R.). — *Arch. Ophta.*, 1942, 27, 1126.

KINSEY (V.-E.) et GRANT (W.-M.). — *J. Gen. Physiol.*, 1942, 26, 119. *J. Gen. Physiol.*, 1942, 26, 131. *Brit. J. Opht.*, 1944, 28, 335.

PALM (E.). — *Acta Opht.*, 1946, 24, 189; *Acta Opht.*, 1947, 25, 29; *Acta Opht.*, 1947, 25, 139; *Acta Opht.*, 1948, suppl. 32.

WILDE (W.-S.), SCHOLZ (R.-O.) et COWWIE (D.-B.). — *Am. J. Opht.*, 1947, 30, 1516.

WANG (J.-C.). — *J. Gen. Physiol.*, 1948, 31, 259.

DUKE ELDER (W.-S.) et DAVSON (H.). — *Brit. Journ. Opht.* (1948), 32, 555; *Brit. Journ. Opht.*, 1949, 33, 91.

BARANY (É.) et KINSEY (V.-E.). — *Am. J. Opht.*, 1949, 32, 177, 9.

FRIEDENWALD (J-S.). — *Am. J. Opht.*, 1949, 32, 11, 9.

KINSEY (V.-E.). — *Arch. Opht.*, 1950, 44, 215.

DUKE ELDER (W.-S.) et GOLDSMITH (A.-J.-B.). — Recent advances in ophtalmologie, Londres, 1951.

MAURICE (D.-M.). — *J. of Physiol.*, 1951, 112, 367.

ROSS (E.-J.). — *J. Physiol.*, 1951, 112, 229.

PALM (E.). — *Acta ophtalmologica*, 1951, 29-3, 269-90.

MULLER (H.-K.) et KLEEFELD (O.). — *Ann. Oculist.*, 1951, 956.

KINSEY (V.-E.) et BARANY (E.). — *Am. J. Opht.*, 1949, 32, 189.

SCHOLZ (M.-D.). — *Am. J. Opht.*, 1949, 420-424.

MAURICE (D.-M.). — Cf.

DUKE ELDER (W.-S.), DAVSON (H.) et MAURICE (D.-M.). — *Brit. J. Opht.*, 1949, 6, 329-338.

VON SALLMANN (L.) et DILLON (B.). — *Amer. Journ. of Opht.*, 1950, 33-3, 429-440.

THOMAS (C.-I.), et KROHMER (J.-S.). — *Arch. of Ophtalmo U. S.*, march 52.

VON SALLMAN, LOCKE (Béatrice). — *Arch. of Ophtalmo U.S.*, may 52.

BEAUVIEUX, BLANQUET, MARAUD. — Les isotopes radio actifs en ophtalmologie, *Arch. ophtalm.*, S.P., 1953.